UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1960 N° 37

A PROPOS DE DEUX CAS D'ANASARQUE FŒTO-PLACENTAIRE

liés à une immunisation fœto-maternelle au facteur Rhésus

TRAVAIL
DU CENTRE RÉGIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE DE TOULOUSE
et de la
CLINIQUE OBSTÉTRICALE DE LA FACULTÉ

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue en Mai 1960
par

JACQUES TESSEYRE

MEMBRES DU JURY

MM. GUILHEM P.	*Président*
SOREL R.	
PONTONNIER A.	*Assesseurs*
RUFFIÉ J.	
CALAZEL	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE R. FOURÈS
13, RUE LAMARK

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548920_0086

A PROPOS DE DEUX CAS

D'ANASARQUE FŒTO-PLACENTAIRE

liés à une immunisation fœto-maternelle

au facteur Rhésus

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1960 N° 37

A PROPOS DE DEUX CAS D'ANASARQUE FŒTO-PLACENTAIRE

liés à une immunisation fœto-maternelle au facteur Rhésus

TRAVAIL
DU CENTRE RÉGIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE DE TOULOUSE
et de la
CLINIQUE OBSTÉTRICALE DE LA FACULTÉ

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue en Mai 1960
par

JACQUES TESSEYRE

MEMBRES DU JURY

MM. GUILHEM P.	*Président*	
SOREL R.		
PONTONNIER A.	*Assesseurs*	
RUFFIÉ J.		
CALAZEL	*Suppléant*	

TOULOUSE
IMPRIMERIE R. FOURÈS
13, RUE LAMARK

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LAZORTHES.
ASSESSEUR		BRUSTIER.
Doyens honoraires		GORSE. CALVET. LEFEBVRE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS, CLERMONT, DUCUING, RIBAUT, NANTA, TAPIE

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	MÉRIEL. GADRAT.
Clinique chirurgicale et gynécologie		FABRE (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer		GRIMOUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose		MOREL.
Clinique des maladies des voies urinaires		N...
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.).
Neurologie et psychiatrie		RISER.
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Clinique Odonto-Stomatolog.		CALMETTES.
Clinique ophtalmologique		CADENAT (E.).
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Anatomie		LAZORTHES.
Anatomie appliquée		POULHÈS.
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ.
Electroradiologie		MARQUÈS.
Embryologie		BROUSSY.
Histologie		BIMES.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		DARNAUD.
Médecine légale et du Travail		PLANQUES.
Médecine Sociale		BOUNHOURE.
Parasitologie		BOUISSET.
Pathologie Chirurgicale		RIEUNAU.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Physico-Chimie		AUVERGNAT.
Physiologie		SOULA.
Physiologie appliquée et Pharmacologie		BAISSET.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Propédeutique médicale		GÉRAUD.
Thérapeutique		N...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL ET PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie générale et comparée	M.	COULOUMA.
Bactériologie	Mme	ENJALBERT.
Pathologie médicale		LAPORTE (J.).
Physiologie		LAPORTE (Y.)

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS

Chimie médicale	MM.	DOUSTE-BLAZY.
Histologie		PLANEL.
Physiologie		MONTASTRUC.
Physique médicale		BRU.
Anatomie pathologique		BOUISSOU.
Parasitologie		RUFFIÉ J.

AGRÉGÉS

Pathologie médicale	MM.	DARDENNE. MONNIER. RIBAUT. RUFFIÉ (R.). DELAUDE. CALAZEL.
Pathologie chirurgicale		ENJALBERT. FICAT. PASQUIÉ. SOUQUET.
Médecine légale et du Travail		GRÈZES-RUEFF.
Obstétrite		PONTONNIER.
Ophtalmologie		DÉODATI.
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX.
Pédiâtrie et puériculture		BARDIER.
Stomatologie		CADENAT (H.).
Urologie		LHEZ.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM.	BRUSTIER.
Pharmacie		CAUJOLLE.
Histoire naturelle		DELAS.
Matière médicale		VINCENT.
Chimie pharmaceutique		BLANC.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL ET PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles	Mme	DULUCQ-MATHOU
Pharmacie	MM.	COUTURIER.
Sciences appliquées (Toxicologie)		BOURBON.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Sciences naturelles	Mlle	MEYNIER.
	MM.	ROUX. BREUILLAUD.
Sciences Physiques		PITET.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M.	ROCHE.
Secrétaire	Mme	LAFFONT.
Commis	M.	BLIGAND.
Employée de bureau	Mlle	BAZANGETTE.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MA FEMME ET MON FILS

A MA MÈRE ET MON PÈRE

A MA FAMILLE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILHEM

Professeur de Clinique Obstétricale.

Dont tant l'enseignement que la compréhension qu'il nous a montré pour la rédaction de cette thèse nous laisseront de précieux souvenirs, venant encore s'ajouter à la dette contractée par notre petite famille.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Avec la gratitude de celui qui a toujours trouvé dans votre service toutes les portes ouvertes et toujours le conseil dont il avait besoin.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PONTONNIER

Professeur Agrégé à la Faculté,
Gynécologue accoucheur des Hôpitaux.

Avec toute la reconnaissance d'un élève, certes modeste, mais que votre enseignement a profondément marqué.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. RUFFIÉ

Professeur Agrégé à la Faculté,
Directeur adjoint du Centre Régional de Transfusion Sanguine,
Docteur ès Sciences,
Médaille Militaire.

Pour l'intérêt qu'il nous a témoigné nous voulons l'assurer ici de toute notre gratitude et de notre profond dévouement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CALAZEL

Professeur Agrégé à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a fait l'honneur de siéger à notre jury de thèse.
Nous l'en remercions bien vivement.

AU DOCTEUR R. BIERMÉ

Chef de Service au Centre Régional de Transfusion Sanguine
et de Recherches Hématologiques de Toulouse.

Que nous voulons assurer ici et de notre profonde gratitude et de notre amitié car votre patience a été sans limite et votre courtoisie toujours souriante. En s' « accrochant » à ces cas désespérés, il nous a permis la réalisation de ce travail.

AU DOCTEUR G. ESPAGNO

Assistant des Hôpitaux

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail. Nous le remercions bien vivement de son aide compréhensive.

AU DOCTEUR J. ROUDIÉ

Chirurgien de l'Hôpital de Figeac.

Avec notre amitié respectueuse pour les mois passés à vos côtés dont le souvenir reste à jamais ancré dans notre mémoire.

INTRODUCTION

On connaît depuis longtemps (Ballantyne, 1892; Schridde, 1910) un état d'œdème généralisé du fœtus accompagné d'une forte prolifération érythroblastique.

Ce sont Diamond, Blackfan et Baty en 1932, puis Lehndorff en 1934 qui, réunissant l'anasarque fœto-placentaire à l'ictère grave de Pfannenstiel et à l'anémie grave de Ecklin en font une seule entité physio-pathologique : la maladie hémolytique du nouveau-né.

De nombreuses hypothèses furent avancées par la suite sur l'étiologie de cette maladie. En 1938, Ruth Darrow parvint à conclure qu'il s'agissait d'une destruction des érythrocytes fœtaux par une forme particulière d'immunisation maternelle contre un antigène fœtal. Il fallut cependant que Landsteiner et Wiener découvrent le groupe Rhesus pour que Lévine montre, en 1941, que l'antigène fœtal invoqué par Darrow était l'antigène Rhesus. Ainsi était née la notion d'iso-immunisation fœto-maternelle au facteur Rhesus.

L'anasarque fœto-placentaire est la forme extrême de la maladie hémolytique du nouveau-né, celle que l'on a pu appeler la maladie des « derniers nés » révélant dans tous les cas une immunisation sévère.

L'histoire clinique est brève puisqu'il s'agit d'enfants prématurés macérés ou mort-nés ou dans les cas les plus favorables, succombant rapidement après la naissance. On n'a jamais rapporté de cas d'enfant atteint d'anasarque qui ait spontanément survécu.

La mise au point d'une conduite thérapeutique précise aussi bien que d'une conduite prophylactique ont heureusement complété le chapitre de la maladie hémolytique du nouveau-né par immunisation fœto-maternelle au facteur Rhesus. Néanmoins, la maladie de Schridde restait hors de portée du schéma théra-

peutique devenu maintenant classique avant les publications de David [3]. Celui-ci rapporte, en effet, le sauvetage inespéré de huit cas sur 19 enfants nés en état d'anasarque fœto-placentaire (A.F.P.). C'est en s'inspirant des principes proposés par cet auteur à Londres en septembre 1959 que fut décidée à la Clinique Obstétricale de la Faculté (Pr. Guilhem) avec l'équipe du Centre de Transfusion Sanguine et de Recherches Hématologiques (Pr. Lefebvre) la mise en œuvre de cette thérapeutique héroïque dans deux cas d'immunisation particulièrement sévère comportant des antécédents d'A.F.P.

Notre propos est donc ici de rapporter l'observation de ces deux premiers cas Toulousains et d'envisager les enseignements que l'on peut tirer de cette expérience tant pour l'interprétation physio-pathologique de cette affection que pour l'orientation nouvelle de la conduite à tenir dans d'autres cas semblables.

BREF RAPPEL CLINIQUE

Les enfants nés en état d'anasarque fœto-placentaire présentent un œdème monstrueux infiltrant tous les téguments en les déformant et envahissant tous les espaces conjonctifs et toutes les cavités séreuses. Le faciès est bouffi et d'aspect mongoloïde, le cou court (cou de taureau). Il existe une distension abdominale considérable qui rend l'abdomen énorme et proéminent. Par contraste, bras et jambes, boursouflés par l'infiltration œdémateuse semblent plus courts que normalement.

Le poids de ces nouveau-nés est très élevé par rapport à la de la date de la gestation. Il est en moyenne de 3,420 kg pour trente-six semaines de gestation, ce qui représente 1 kg de plus que la moyenne (Javert). Le placenta est lui aussi énorme, pesant de 1 500 à 2 000 g. Le liquide amniotique est toujours en quantité exagérée.

L'examen de ces enfants montre un foie volumineux, atteignant ou dépassant l'ombilic. La rate est aussi hypertrophiée de façon considérable, pesant jusqu'à 80 g. L'enfant est fréquemment couvert de pétéchies. L'ictère fait défaut ou reste très minime du fait de l'élimination des pigments biliaires par l'organisme maternel, comme il est admis à l'heure actuelle. L'examen du sang montre une anémie souvent intense tant probablement par hémolyse que par hémodilution. Le chiffre des cellules nuclées, essentiellement des érythroblastes, est très élevé.

L'anasarque fœto-placentaire peut être prévu avant l'accouchement par une hauteur utérine disproportionnée avec l'âge de la grossesse et surtout par l'étude radiologique qui montre soit un halo autour de la tête de l'enfant (œdème des parties molles épicraniennes) soit une position caractéristique du fœtus « en bouddha », ses membres étant refoulés latéralement par l'abdomen énorme.

LES OBSERVATIONS

CAS I [4]

M^me^ S. M., 39 ans, habitant dans un village ariégeois, ne présente aucun antécédent pathologique. Son histoire obstétricale se résume ainsi :

Les premières règles ont apparu à 13 ans et depuis, le cycle est régulier (28 jours).

En 1939, la première grossesse se termine par une fausse-couche de deux mois, non suivie d'un curetage.

La deuxième grossesse (1945-46) est normale et se termine le 27 mars 1946 par un accouchement à terme après un travail normal : une fille de 3 kg environ, criant à la naissance, ne présentant pas d'ictère dans les jours qui suivent. L'allaitement maternel est poursuivi pendant trois mois; l'enfant marche à 14 mois, son développement psycho-moteur est normal.

En 1947, troisième grossesse, normale. L'accouchement à terme le 27 octobre 1947 se déroule normalement : il s'agit d'un garçon de 3,1 kg, criant à la naissance, Quarante-huit heures après la naissance apparaît un *ictère,* d'intensité moyenne durant trois à quatre jours. L'enfant qui fut élevé à l'allaitement artificiel et marche à 13 mois, présente à 12 ans un comportement psycho-somatique normal.

Quinze mois plus tard, le 16 janvier 1949, la quatrième grossesse se termine par un accouchement normal d'une fille pesant 3,200 kg, criant à la naissance et n'ayant présenté aucun ictère au dire des parents. Elle fait ses premiers pas à 13 mois et se porte bien à 10 ans.

Cinquième grossesse normale en 1950. L'accouchement a lieu à terme le 3 novembre 1950. Le liquide amniotique est teinté en jaune. L'enfant, un garçon de 3 kg environ, crie à la naissance et présente un *ictère* dans les heures qui suivent, son intensité croit rapidement et l'enfant meurt 48 heures après sans avoir été traité.

En 1952 : sixième grossesse au cours de laquelle se constitue progressivement un hydramnios accompagné d'œdème maternel généralisé. Les mouvements fœtaux sont mal perçus par la mère. Au début du huitième mois de gestation, l'accouchement spontané permet l'expulsion d'un fœtus mâle avec des signes manifestes d'*anasarque* fœto-placentaire, mort *in utero* depuis deux jours. On remarque aussi le volume anormal du placenta sans le peser.

La septième grossesse, en 1954, est suivie régulièrement par le médecin traitant. M^me^ S. M. prend, pendant toute la durée de la gestation, de la vitamine E. L'accouchement a lieu à terme le 28 janvier 1955 à 1 heure du matin. Le liquide amniotique est ici encore très teinté en jaune. L'enfant, une fille de 3,500 kg, crie à la naissance. On ne remarque l'*ictère* que quelques heures après le lever du jour. Son intensité est rapidement croissante et l'enfant meurt, elle aussi, 48 heures après, sans traitement spécifique.

Pour la huitième grossesse, en 1959, M^me^ S. M. est adressée au Centre de Transfusion et d'Hématologie de Toulouse le 7 novembre 1959 au cours du troisième mois de grossesse pour une surveillance biologique des anticorps anti-Rhesus et à la Clinique d'Accouchement de la Faculté pour la surveillance clinique. Les dernières règles remontent au 4 août 1958, le terme prévu pour le 16 mai 1960.

Cliniquement, à cette date, il n'y a rien à signaler.

Sur le plan biologique, le bilan est le suivant (7-11-59) :

M^me^ S. M. : Groupe O, Rhesus négatif (cde/cde).

Recherche d'anticorps irréguliers (R.A.I.) positive (1/16 en milieu albumineux, 1/256 avec des hématies traitées par un enzyme protéolytique, la papaïne). Il n'y a pas d'anticorps actif en milieu salin ; la spécificité de cet anticorps est anti-D (anti-Rh_0). A cette date, il s'agit très vraisemblablement d'anticorps résiduels dont le titre est encore élevé.

M. S. M. : Groupe O, Rhesus positif (CCDe) donc très probablement homozygote vis-à-vis du facteur D (CDe/CDe = R_1 R_1).

La grossesse en cours doit être alors considérée comme hétérospécifique (fœtus Rhesus positif).

Le 26-1-60, soit au début du sixième mois, la parturiente est revue. L'examen clinique révèle une hauteur utérine importante pour l'âge de la grossesse (27-28 cm), un excès de liquide ; l'auscultation des bruits du cœur fœtal est positive. Un cliché radiologique confirme la présence d'un seul fœtus.

Du point de vue biologique, on note une augmentation du titre de l'anticorps anti-D en milieux albumineux (1/64) sans variation en papaïne (1/256).

Un mois après, le 23-2-60, au début du septième mois de gestation, M^me^ S. M. revient en consultation à Toulouse.

Cliniquement l'excès de liquide s'accentue, la hauteur utérine est à 29-30 cm; l'auscultation des bruits du cœur fœtaux est positive.

L'examen biologique montre une augmentation sensible du taux d'anticorps immuns puisque l'examen du sérum mis en parallèle avec le sérum du 26-1-60 accuse un titre au 1/256 en milieu albumineux et au 1/512 en « papaïne ». On convoque la malade pour le 17 mars 1960.

Le 17 mars 1960, M^me^ S. M. est hospitalisée à la C.O. au tout début du huitième mois de gestation.

Elle présente, du point de vue clinique, un gros œdème des membres inférieurs, œdème cyanique, prenant le godet sans que l'on décèle d'albumine; son poids a augmenté de 7 kg depuis le 23-2-60; la hauteur utérine est de 38 cm. L'excès de liquide est de plus en plus important permettant cependant de percevoir les bruits du cœur fœtaux et de préciser la position de l'enfant (sommet mobile).

Du point de vue biologique, le titre des anticorps immuns est stationnaire.

Le 21-3-60, un examen radiologique laisse suspecter une infiltration œdémateuse des téguments et des séreuses, en particulier l'abdomen est proéminent probablement distendu par du liquide d'ascite.

La malade est mise au repos allongé avec un régime désodé et un traitement diurétique (Diurilix,, le 17, 18, 19 mars; Chloramonic les quatre jours). La diurèse s'accroît et la chute pondérale est de 3 kg.

On décide alors d'extraire le fœtus très compromis et le 23-3-60 on pratique une césarienne (D^r^ Espagno) soit sept semaines avant le terme prévu. Après l'incision de la paroi, on trouve un utérus très distendu, dont le segment inférieur est parcouru de grosses formations veineuses. On tente d'évacuer progressivement le liquide amniotique par ponction (400 ml sont prélevés). Devant le débit trop faible on incise l'utérus d'où s'échappe un flot impressionnant de liquide amniotique que l'on ne peut mesurer. Extraction d'un garçon en état d'anasarque fœto-pla-

centaire, aux téguments blafards, largement infiltrés, ne présentant aucun mouvement respiratoire spontané.

Du sang est prélevé au cordon pour les examens biologiques dont la détermination du groupe sanguin est effectuée sur place (le groupe des parents tous les deux O, le laissait prévoir, mais une précaution supplémentaire n'est pas toujours inutile...). Le placenta volumineux est délivré, il pèse 1 kg.

Quant à l'enfant, sans prendre le temps de le peser, il est transporté immédiatement après son extraction dans la pièce voisine où tout est prêt pour le traiter sans perdre une minute. En suivant les principes énoncés par David [2, 3], on cherche à obtenir les premiers mouvements respiratoires par une *saignée*. Le cordon est sectionné à 1 cm de son insertion cutanée, le sang jaillit alors par les trois vaisseaux à une hauteur de 30 ou 40 cm. La veine ombilicale repérée est rapidement cathétérisée avec une sonde en matière plastique et la saignée commence. Il a fallu faire une soustraction de 70 ml (en plus des 30 ml environ non mesurés et perdus pendant le cathétérisme de la veine ombilisale) avant d'obtenir le premier mouvement respiratoire. L'exanguino-transfusion commence alors régulièrement avec du sang O, Rhesus négatif non vulnérable aux anticorps maternels (épreuve faite au laboratoire avant la césarienne) et concentré en globules (hématocrite = 50 % pour le premier flacon, moins importante pour le deuxième flacon). Régulièrement la pression veineuse est estimée au cours de l'opération au moyen de la sonde ombilicale et les signes d'œdème pulmonaire surveillés au stétoscope. L'hyperpression est corrigée par une soustraction supplémentaire de sang. 7 g d'albumine concentrée à 20 % (soit 30 ml) sont administrés en 3 injections. L'échange de sang est volontairement long : 2 heures, la quantité injectée est de 1 litre. La saignée totale de 170 ml. Les médications adjuvantes classiques (Calcium, analeptiques...), sont administrées comme d'habitude, systématiquement en fonction de l'état de l'enfant.

Dès le début de l'exsanguino-transfusion et pendant qu'elle se fait, on ponctionne l'ascite avec un trocart mousse que l'on place successivement dans les fosses iliaques droite puis gauche. 165 ml de liquide fortement teinté en jaune sont ainsi retirés et cet acte contribue nettement à l'amélioration des signes cardiaques et respiratoires. L'évacuation de l'ascite permet aussi de constater l'existence d'une énorme hépatomégalie et d'une splénomégalie très nette.

Au cours de ce traitement, l'aspect « extérieur » de cet enfant change progressivement : la coloration de la peau est devenue

normale, rosée, les œdèmes semblent avoir fondus partiellement et ce fait est nettement remarquable au niveau de la tête. Il est difficile de chiffrer cette perte de poids en l'absence de pesée initiale. A la fin de l'intervention, le poids est de 2 740 g (ce qui laisse supposer un poids de départ supérieur à 3 000 g si l'on ne tient compte que des pertes mesurées (sang et ascite).

EXAMEN I

Date de prélèvement : 23-3-60, à 10 h 30 à la naissance, avant première exsanguino-transfusion.

Numération globulaire :

Hémoglobine	45 %
Numération de globules rouges	2 300 000
Eléments nucléés	94 000
Numération de globules blancs	28 000
» plaquettes	150 000
Réticulocytes	315 000
Valeur globulaire	0,99

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	34	
» éosinophiles	4	
» basophiles	1	
Lymphocytes	22	
Monocytes	6	
Promyélocytes	6	
Myélocytes neutrophiles	13	
» éosinophiles	1	
Métamyélocytes neutrophiles	13	
Proérythroblastes	3	230 pour 100 blancs éléments
Erythroblastes basophiles	17	
» polychromatophiles	130	
» acidophiles	80	

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie importantes.

Protéines : 42 g ‰.

Bilirubines :

TOTALE	DIRECTE	INDIRECTE
1 mg, 7 %	0 mg, 7 %	1 mg, 0 %

EXAMEN II

Date de prélèvement : 23-3-60, après première exsanguino-transfusion.

Numération globulaire :

Hémoglobine	85 %
Numération de globules rouges	4 200 000
Eléments nucléés	16 000
Numération de globules blancs	6 000
» plaquettes	120 000
Réticulocytes	20 000
Valeur globulaire	1,01

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	36	
» éosinophiles	2	
» basophiles	2	
Lymphocytes	38	
Monocytes	14	
Métamyélocytes neutrophiles	4	
Proérythroblastes	4	
Erythroblastes basophiles	52	188 pour 100 éléments blancs
» polychromatophiles	100	
» acidophiles	32	

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie.

Protéines : 60 g ‰.

Bilirubines :	TOTALE	DIRECTE	INDIRECTE
	0 mg, 8 %	0 mg, 4 %	0 mg, 4 %

A 12 h 30, l'enfant est placé au Service des Prématurés, en couveuse sous oxygène (2 l/m). Son teint est rosé, son abdomen de volume normal. Le traitement prescrit pour 24 heures, comprend : Cortancyl *per os,* 3 mg toutes les six heures, extrait de foie lyophilisé I. M. 50 mg toutes les six heures, Pénicilline 50 000 U. toutes les six heures, vitamine K_1, 10 mg.

Jusqu'à 13 h 30 il n'y a rien à signaler, puis assez brusquement, en quarante-cinq minutes environ, l'abdomen se distend, l'œdème des téguments semble augmenter, un léger ictère s'installe. On note aussi une cyanose péri-buccale, un tirage sus-thoracique, l'auscultation décèle des râles pulmonaires.

Une deuxième exsanguino-transfusion est alors décidée et débute à 14 h 30.

EXAMEN III

Date de prélèvement : 23-3-60, 14 h 30, avant deuxième exanguino-transfusion.

Numération globulaire :

Hémoglobine	75 %
Numération de globules rouges	3 600 000
Eléments nucléés	32 000
Numération de globules blancs	9 900
» plaquettes	85 000
Réticulocytes	46 000
Valeur globulaire	1,04

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	40	
» éosinophiles	2	
Lymphocytes	30	
Monocytes	28	
Erythroblastes basophiles	41	231 pour 100 éléments blancs
» polychromatophiles	170	
» acidophiles	20	

Anisocytose, polychromatophie-poïkilocytose

Protéines : 46 g ‰. *Bilirubine indirecte :* 19 mg %.

La pression veineuse est augmentée à nouveau, ce qui nécessite une soustraction de sang de 40 ml au cours de l'exsanguino-transfusion de 500 ml de sang enrichi en globules : 4 g d'albumine concentré à 20 % sont aussi perfusés au cours de cette opération.

La ponction de la cavité péritonéale pratiquée pendant l'échange de sang ramène 30 ml de liquide séro-hématique.

EXAMEN IV

Date de prélèvement : 23-3-60, après deuxième exanguino-transfusion.

Numération globulaire :

Hémoglobine	95 %
Numération de globules rouges	4 600 000
Eléments nucléés	6 400
Numération de globules blancs	3 300
» plaquettes	140 000
Réticulocytes	16 000
Valeur globulaire	1,03

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	38
Lymphocytes	42
Monocytes	16

Métamyélocytes	4	
Erythroblastes basophiles	55	122 pour 100 éléments blancs
» polychromatophiles	55	
» acidophiles	12	

Anisocytose, polychromatophilie.

Protéines : 60 g ‰.

A 16 heures, l'enfant est replacé en couveuse; son état paraît satisfaisant. Cependant, à 18 h 30, il présente une crise de cyanose avec apnée importante. On le ranime par les procédés habituels.

A 20 heures, l'apparition de râles pulmonaires fait pratiquer à la seringue une saignée de 20 ml compensée par 10 ml de globules déplasmatisés.

EXAMEN V

Date de prélèvement : 23-3-60, à 20 heures.

Numération globulaire :

Hémoglobine	80 %
Numération de globules rouges	4 150 000
Eléments nucléés	16 000
Numération de globules blancs	8 200
» plaquettes	70 000
Réticulocytes	44 000
Valeur globulaire	0,96

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	45	
» éosinophiles	1	
Lymphocytes	33	
Monocytes	14	
Métamyélocytes neutrophiles	7	
Erythroblastes basophiles	40	95 pour 100 éléments blancs
» polychromatophiles	42	
» acidophiles	13	

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie.

Protéines : 60 g ‰.

Pour faciliter la diurèse on prescrit 1/20 de comprimé de Diurilix.

La nuit est assez calme en dehors d'une crise de cyanose à 23 heures, pour laquelle on fait une injection de Solucamphre. La diurèse est abondante.

Le 24-3-60, à 8 h 30, on pratique un prélèvement de sang pour

examen biologique et une saignée (50 ml) compensée par 20 ml de plasma concentré et de 20 ml de globules déplasmatisés.

EXAMEN VI

Date de prélèvement : 24-3-60, à 10 heures.

Numération globulaire :

Hémoglobine	42 %
Numération de globules rouges	4 300 000
Eléments nucléés	11 800
Numération de globules blancs	6 100
» plaquettes	150 000
Réticulocytes	150 000
Valeur globulaire	0,99

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	57	
» éosinophiles	3	
Lymphocytes	23	
Monocytes	10	
Métamyélocytes neutrophiles	7	
Erythroblastes basophiles	39	94 pour 100 éléments blancs
» polychromatophiles	45	
» acidophiles	10	

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie.

Protéines : 53 g ‰.

Bilirubines :	TOTALE	DIRECTE	INDIRECTE
(9 h 30)	14 mg, 9 %	2 mg, 4 %	12 mg, 5 %

A la fin de cet échange, une syncope respiratoire nécessite une réanimation médicamenteuse intensive (Calcium, coramine, hémisuccinate d'hydrocortisone, caféine, globuline). Tout rentre dans l'ordre après quelques minutes angoissantes. Dans la matinée l'enfant est pesé 2 550 g (soit une perte de plus de 500 g depuis la naissance en vingt-quatre heures environ). Dans les heures qui suivent, l'œdème cutané s'accentue, l'ictère aussi, mais surtout les signes respiratoires deviennent inquiétants : dyspnée et signes d'œdème pulmonaire à l'auscultation. A 16 heures, une troisième exsanguino-transfusion est commencée dans les mêmes conditions que la veille : 500 ml de sang enrichi de 4 g d'albumine. La surveillance de la pression veineuse à la veine ombilicale n'oblige qu'à un déficit de 10 ml pour l'exanguino-transfusion. Il n'y a pas d'incident opératoire.

EXAMEN VII

Date de prélèvement : 25-3-60, après troisième exsanguino-transfusion.

Numération globulaire :

Numération de globules rouges.....	3 800 000
Eléments nucléés.	7 100
Numération de plaquettes.....	160 000

Protéines : 57 g ‰.

Après l'opération, une ponction du scrotum du côté gauche (la persistance du canal péritonéo-vaginal permettait au liquide contenu dans la cavité péritonéale de descendre dans le scrotum) ramène 15 ml d'un liquide sanglant très riche en hématies.

Les craintes de rupture de la rate, suspectée la veille, se confirment et la connaissance de ce risque fait perdre tout espoir de sauver cet enfant qui est remis en couveuse sous oxygène. Il meurt quelques heures après, le 25-3-60 à 2 h 30.

Une vérification nécropsique, pratiquée dans l'heure suivant le décès, montre les détails suivants :

Abdomen :

— Hémopéritoine de moyenne abondance (sang pur légèrement dilué par du liquide d'ascite d'après l'examen hématologique), pétéchies disséminées sur le péritoine.

Foie très augmenté de volume (poids 220 g), de consistance dure.

Rate hypertrophiée (poids 65 g) présentant une surface cruantée (1,5 × 1 cm), rompue sur la face gastrique.

Persistance d'un ouraque béant distendu par l'urine jusqu'au cordon ombilical.

Thorax :

Sternum recouvert d'un piqueté hémorragique.

Poumons marbrés avec hémorragies pétéchiales corticales; pas de liquide identifiable dans la plèvre.

Cœur normal mais myocarde d'aspect purpurique; léger épanchement péricardique.

Cerveau :

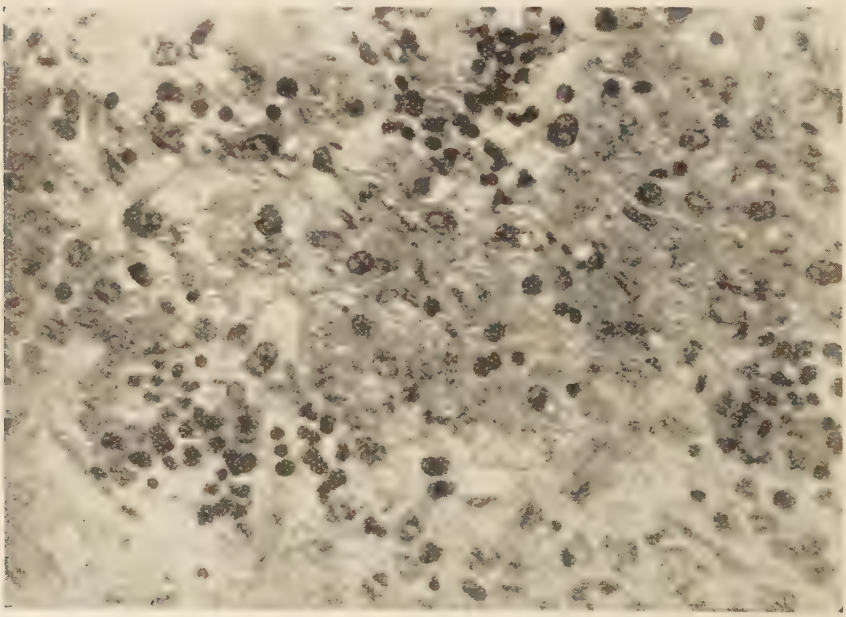
Normal. Pas d'ictère nucléaire. Pas d'hémorragie méningée. Mais présence de taches purpuriques sur la dure-mère.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

(D'après le compte rendu d'examens pratiqués au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté par le Pr. H. Bouissou). Les descriptions des lésions observées au niveau du foie, de la rate et des divers organes prélevés dans ce cas se recoupent de façon presque parfaite avec celles qu'en avait données Bessis dans le chapitre d'anatomie pathologique de son livre consacré à la maladie hémolytique du nouveau-né [1].

Le foie.

Rappelons que cet organe est considérablement augmenté de volume. Ce qui frappe au premier abord de l'examen, c'est



l'importance des modifications dans l'architecture hépatique. La morphologie trabéculaire du foie est, en effet, complètement bouleversée par le développement considérable de l'hyperplasie et la dilatation des capillaires. Ceux-ci sont bourrés de globules rouges parmi lesquels on reconnaît des érythroblastes et des

leucocytes. On met en évidence, entre les cellules hépatiques, de nombreux petits îlots hématopoïétiques. Comme dans tout foie d'ictère hémolytique, ces îlots siègent en n'importe quel point du parenchyme hépatique, sans systématisation architectonique. Les cellules de Kupfer qui les entourent sont hyperplasiées et hypertrophiées; les mitoses y sont très nombreuses. On peut reconstituer toutes les transitions entre cellules de Kupfer et érythroblastes adultes. Il existe une altération marquée des cellules hépatiques, c'est une surcharge biliaire. Quelques noyaux sont en picnose, quelques cellules présentent une dégénérescence granuleuse; il n'y a pas de surcharge graisseuse.

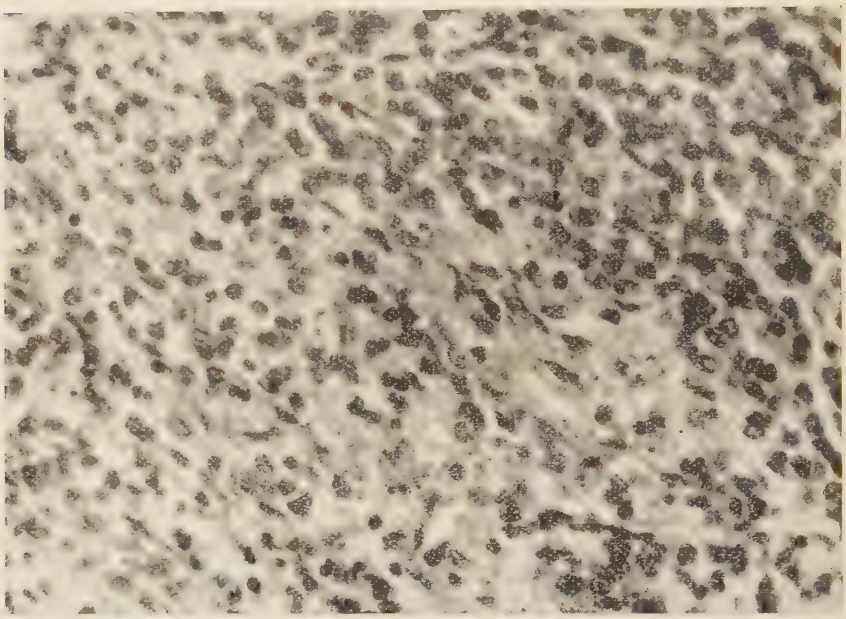
Ce qui correspond bien à la description de Bessis qui ramenait les constatations faites à l'examen microscopique à trois grandes sortes de manifestations pathologiques :

— La dilatation considérable de tous les capillaires sanguins;
— Les foyers d'hématopoïèse intrahépatique;
— Les altérations des cellules hépatiques.

En outre, Bessis note une surcharge cellulaire en hémosidérine associée à la surcharge biliaire qui ne fut pas retrouvée à l'examen de ce cas. Il attribuait la présence de ce pigment à un processus hémolytique ayant débuté tôt *in utero*.

La rate.

La rate est, elle aussi, considérablement hypertrophiée. A l'examen microscopique, on constate une fibrose intense, les îlots lymphoïdes ont disparu. On ne retrouve pas d'îlots érythroblastiques. Les capillaires sont dilatés. En dehors de ces altérations, on retrouve une surcharge pigmentaire ferrique et biliaire;



ces deux substances sont incluses dans des cellules réticulaires.

C'est bien la fibroblastose hyperplasique avec atrophie des îlots lymphoïdes que décrit Bessis; l'hyperplasie portant sur les cellules du système réticulaire qui se développent en fibroblastes d'une part et en macrophages d'autre part.

Les reins.

L'examen microscopique ne montre ici rien d'anormal.

Bessis décrivait quelques lésions discrètes à leur niveau consistant surtout en foyers ectopiques d'érythroblastoses avec une certaine réticulose et une hyperplasie des capillaires des glomérules. Il a pu également parfois retrouver des traces de pigments ferrugineux.

Les surrénales.

Leur examen montre une hyperplasie assez nette de la fasciculée dans laquelle se retrouvent quelques îlots érythropoïétiques.

Le placenta.

Le placenta présente à l'examen histologique une structure subnormale avec importante irrégularité de taille des villosités.

Le bilan biologique.

Le bilan biologique de M^me^ S. M. pratiqué un mois après l'accouchement révèle une très importante augmentation du titre d'anticorps immuns qui atteint le 1/1024 en milieu albumineux et en papaïne. L'absorption des anticorps maternels par les antigènes fœtaux pendant la gestation peut alors expliquer que l'importance de ce titre soit masquée au cours de la grossesse.

CAS II [5]

Mme D. P., 35 ans, demeurant dans l'Aveyron, est adressée à la Clinique Obstétricale le 23-10-59 pour surveillance clinique et biologique d'une nouvelle grossesse car elle est immunisée au facteur Rhesus (dépistage de l'immunisation en janvier 1954).

Elle n'a présenté jusqu'à ce jour aucun antécédent pathologique. Ses antécédents obstétricaux sont les suivants :

Depuis ses premières règles à l'âge de 11 ans et demi, elle a toujours eu un cycle irrégulier avec des retards fréquents de quatre jours.

La première grossesse, en 1948-49, s'est déroulée normalement jusqu'à l'accouchement à terme le 29-3-49. Après un travail long, nécessitant la pose de forceps naissait une fille de 3.750 kg criant à la naissance et n'ayant présenté aucun ictère par la suite. Les premiers pas se firent à 14 mois et le développement psychomoteur a toujours été normal.

En 1950, la deuxième grossesse s'est terminée le 4-8-50, quinze jours après le terme prévu par l'accouchement spontané d'un fœtus macéré (une fille) mort *in utero* depuis un mois (les mouvements fœtaux n'étaient plus perçus quinze jours avant le terme probable).

Au cours du 8e mois de la troisième grossesse (le 29-3-52), Mme D. P., accouche spontanément d'un garçon qui meurt quelques minutes après la naissance.

La quatrième grossesse a lieu en 1953. Dans l'ignorance de l'étiologie de ces deux accidents, il fut pratiqué un accouchement anticipé par césarienne au début du 7e mois de gestation.

La patiente présentait alors déjà un hydramnios. On extrait une fille qui succombe dans les minutes qui suivent l'opération.

C'est après cette série malheureuse que la recherche d'une immunisation est faite.

Il s'agit donc maintenant de sa cinquième grossesse, les dernières règles datent du 15-8-59, le terme est prévu à partir du 27-5-60. Les premiers examens sont pratiqués à la fin du 2e mois de gestation. Il n'y a rien de particulier à noter sur le plan clinique.

Le bilan biologique est le suivant :

Mme D. P. : Groupe A, Rh négatif (cde/cde). Recherche d'anticorps irréguliers positive au 1/32 en milieu albumineux, au 1/32 en papaïne.

M. D. P. : Groupe O, Rh positif (CCDe) donc très probablement

homozygote vis-à-vis du facteur D (génotype probable CDe/CDe = R_1R_1).

Le 30-1-60 : HU = 20 cm, on note un ballotement fœtal. Le titre d'anticorps immuns accuse une légère augmentation (une dilution).

Le 27-2-60 (fin du 6e mois) : HU = 26 cm avec léger excès de liquide. Le titre d'anticorps est peu modifié (augmentation en papaïne d'une dilution).

Le 30-3-60 : HU = 27 cm. Auscultation fœtale positive. Le titre d'anticorps est inchangé. On pratique un examen radiologique le 2-4-60 qui laisse suspecter une infiltration des téguments.

Le 12-4-60 : (7 mois et demi de gestation). La hauteur utérine passe à 33 cm. L'excès de liquide est important. Le poids s'est accru de 10 kg depuis le début de la grossesse. Sur le plan biologique, le titre d'anticorps en milieu albumineux (1/128) rejoint le titre en papaïne (1/128).

L'avenir de cette grossesse est fort compromis. En présence de ces signes cliniques manifestes d'hydramnios, il est décidé de donner une chance à l'enfant en interrompant la grossesse à six semaines du terme, de façon à tenter le traitement héroïque préconisé par David.

Le 13-4-60, à 14 h 30, on pratique une césarienne (Dr G. Espagno). L'incision de l'utérus confirme l'excès de liquide qui ne peut être mesuré. On extrait une fille de 3 100 g aux téguments très infiltrés, sans cependant présenter la monstrueuse distension abdominale des anasarques. Quelques mouvements respiratoires spontanés sont ébauchés puis cessent. L'enfant, pâle, inanimée, est transportée immédiatement dans la pièce voisine pour commencer le traitement. Le groupe sanguin est déterminé extemporanément.

La section du cordon laisse ici aussi jaillir du sang par la veine et les deux artères ombilicales qui battent. La mise en place de la sonde s'effectue rapidement et confirme l'hyperpression veineuse. Malgré l'oxygénothérapie et l'aspiration trachéale, l'enfant se cyanose progressivement. Pour déclencher les mouvements respiratoires, 10 minutes environ après, il faut une saignée totale de 70 ml associée à l'injection I.V. de 2 ml de coramine et de 5 ml d'hemisuccinate d'hydrocortisone, à deux reprises. L'exsanguino-transfusion est poursuivie pendant deux heures trente avec du sang concentré en globules alterné avec du sang à hématocrite normale (1 litre au total) et 4 g d'albumine plasmatique concentrée à 20 %. La calcithérapie habituelle est associée à l'injection

de 6 mg de largactil en doses fractionnées. Une décharge de 50 ml est encore nécessaire pour faire disparaître les râles pulmonaires nettement perceptibles au début de l'opération. L'enfant a repris son teint rosé. L'auscultation cardiaque est satisfaisante, il est placé en couveuse sous oxygène. Le poids est alors de 2 660 g, confirmant par des chiffres l'impression visuelle de la fonte partielle des œdèmes superficiels (péricraniens en particulier).

EXAMEN I

Date de prélèvement : 13-4-60, avant exsanguino-transfusion.

Numération globulaire :

Hématocrite	23 %
Hémoglobine	40 %
Numération de globules rouges	2 100 000
Eléments nucléés	6 200
Numération de globules blancs	3 270
» plaquettes	120 000
Réticulocytes	150 000
Valeur globulaire	0,95

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	19	
» éosinophiles	6	
» basophiles	0	
Lymphocytes	59	
Monocytes	11	
Myélocytes	3	
Métamyélocytes	2	
Erythroblastes polychromatophiles	28	88 pour 100 éléments blancs
» acidophiles	60	

Anisocytose, poïkilocytose-skisocytose et polychromatophilie.

Protéines : 63 g ‰.

Bilirubines :

TOTALE	DIRECTE	INDIRECTE
2 mg, 1 %	0 mg, 6 %	1 mg, 5 %

EXAMEN II

Date de prélèvement : 13-4-60, après exsanguino-transfusion.

Numération globulaire :

Hématocrite	52 %
Hémoglobine	105 %
Numération de globules rouges	5 400 000
Eléments nucléés	5 400

Numération de globules blancs.....	3 380	
» plaquettes.....	195 000	
Réticulocytes.....	25 000	
Valeur globulaire.....	0,98	
Formule leucocytaire :		
Polynucléaires neutrophiles.....	40	
» éosinophiles.....	4	
» basophiles.....	0	
Lymphocytes.....	41	
Monocytes.....	12	
Myélocytes.....	1,5	
Métamyélocytes.....	1,5	
Erythroblastes basophiles.....	10	60 pour 100 éléments blancs
» polychromatophiles. .	20	
» acidophiles.....	30	

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie.

Protéines : 68 g ‰.

Bilirubines :	TOTALE	DIRECTE	INDIRECTE
	0 mg, 6 %	0 mg, 2 %	0 mg, 4 %

Pendant l'exsanguino-transfusion une ponction abdominale n'avait ramené que quelques centimètres cubes d'un liquide teinté en jaune. Le placenta pesait 550 g.

L'examen clinique révèle alors une importante hépatomégalie; la splénomégalie est plus discrète. Le traitement post-opératoire habituel est instauré dès la mise en couveuse (cortancyl 10 mg/24 h). Les deux premiers jours extrait de foie lyophilisé, 200 mg/24 h en quatre injections, vitaminothérapie classique.

Dans la nuit du 13 au 14 avril, l'état de l'enfant donne quelques inquiétudes; il est adynamique (hypotonie attribuée en partie à la neuroplégie préalable), l'abdomen légèrement ballonné; il présente quelques troubles respiratoires et une légère cyanose péribuccale. L'auscultation pulmonaire et cardiaque ne révèle pas de signes d'O.A.P. mais seulement des bruits du cœur un peu mous. L'oxygénothérapie est intensifiée, du solucamphre spartéiné est administré en injection, périodiquement.

Le 14-4-60 au matin l'état est stationnaire, une saignée de 10 ml pour bilan hématologique est pratiquée.

EXAMEN III

Date de prélèvement : 14-4-60, 16 heures après exanguino.

Numération globulaire :

Hématocrite	61 %
Hémoglobine	120 %
Numération de globules rouges	6 300 000
Valeur globulaire	0,95

Protéines : 62 g ‰.

Bilirubines :	TOTALE	DIRECTE	INDIRECTE
	3 mg, 2 %	1 mg, 3 %	1 mg, 9 %

Si l'enfant semble devenir un peu plus tonique dans la journée, les œdèmes des téguments s'accentuent, A 17 heures, nouvelle saignée de 10 ml. A 18 heures, on note quelques mouvements convulsifs discrets. Dans la soirée, l'état clinique s'aggrave encore, l'auscultation cardiaque s'assourdit. Il n'y a cependant pas de signes pulmonaires. On pratique alors à 23 heures une saignée de 12 ml compensée par l'injection I.V. de 5 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone dilué dans 5 ml de sérum isotonique, le solucamphre spartéiné est continué.

Numération globulaire :

Hématocrite	57 %
Hémoglobine	115 %
Numération de globules rouges	5 900 000
Valeur globulaire	0,97

Protéines : 59 g ‰.

Bilirubines :	TOTALE	DIRECTE	INDIRECTE
	6 mg, 4 %	1 mg, 4 %	5 mg, 0 %

Le 15-4-60 au matin l'état s'est légèrement amélioré, on effectue un nouveau prélèvement pour bilan biologique qui montre une nette diminution du volume globulaire.

EXAMEN V

Date de prélèvement : 15-4-60.

Numération globulaire :

Hématocrite	45 %
Hémoglobine	95 %
Numération de globules rouges	4 800 000
Valeur globulaire	0,98

Protéines : 59 g ‰.

Bilirubines :	TOTALE	DIRECTE	INDIRECTE
(10 h)	8 mg, 2 %	2 mg, 0 %	6 mg, 2 %

La persistance d'œdèmes péricraniens amène la prescription de diurilix (1/10 de comprimé). Les heures qui suivent sont plus rassurantes. Le cap du troisième jour est passé le 16-4-60 avec une amélioration considérable de l'état clinique.

EXAMEN VI

Date de prélèvement : 16-4-60.

Numération globulaire :

Hématocrite	42 %
Hémoglobine	87 %
Numération de globules rouges	4 250 000
Valeur globulaire	1,02

Protéines : 59 g ‰.

Bilirubines :	TOTALE	DIRECTE	INDIRECTE
(10 h)	12 mg, 0 %	2 mg, 1 %	10 mg, 9 %

Le poids est à 2 450 g. L'évolution devient alors très favorable, l'ictère a disparu le 18-4-60. Le poids qui était tombé à 2 330 g commence à remonter régulièrement à partir de ce jour. L'enfant quitte le Service avec sa mère le 27-4-60. Il pèse 2 650 g. Avant son départ une chute globulaire à 3 550 000 fait pratiquer une transfusion de globules de sécurité.

Le bilan biologique de la mère quatore jours après l'accouchement est le suivant : nette augmentation du titre d'anticorps immuns (1/512 en milieu albumineux et en papaïne) ce qui confirme comme dans le cas précédent l'absorption des anticorps par le fœtus pendant la gestation.

L'analyse de ces deux cas, comparée à l'analyse des cas de David [2] va nous permettre de confronter nos remarques cliniques et biologiques qui, sur de nombreux points, se rejoignent.

Nous soulèverons d'abord les points cliniques et biologiques d'ordre général sur lesquels avait insisté très justement David avant de reprendre les points particuliers aux deux observations rapportées. Ces éléments nous amèneront à poser les problèmes physio-pathologiques et thérapeutiques de ces cas sévères d'immunisation Rhesus.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS :

I. — REMARQUES CLINIQUES GÉNÉRALES

1. Les constatations anatomo-pathologiques du cas n° 1 viennent corroborer le fait constaté par David : la répartition des œdèmes des séreuses est loin d'être homogène, dans ce tableau de rétention hydrique globale. L'épanchement pleural et péricardiaque est insignifiant en comparaison de l'énorme épanchement péritonéal. Dans les deux cas de David où l'ascite était très volumineuse, la ponction pleurale n'a pu ramener que quelques gouttes de liquide; l'anatomie pathologique de ces cas confirmait ce fait. L'ascite est donc l'élément dominant du syndrome de rétention hydrique tout au moins séreux.

2. Dans nos deux cas nous avons constaté une augmentation de volume très importante du foie. David insiste aussi sur la dureté de la glande hépatique qui rappelle celle de certains foies cirrhotiques de l'adulte, dureté contrastant avec ce que l'on rencontre dans les formes habituelles de la maladie hémolytique où le foie peut occasionnellement être aussi gros sans être aussi dur.

3. Dans nos deux cas on remarque tout au moins à la naissance l'importance de l'hyperpression veineuse que David lui aussi a constatée d'une façon constante. A la section du cordon, il a été impossible de la mesurer, le sang jaillissant à plusieurs dizaines de centimètres. Par la suite, il fut possible de surveiller et d'évaluer cette hyperpression veineuse, en mesurant la hauteur qu'atteint la colonne de sang dans le cathéter ombilical, maintenu vertical (en dehors du moment où l'enfant crie). Normalement le sang ne remonte pas à plus de 4 à 5 cm du plan abdominal.

Dans le cas n° I, ce signe a manqué dans les suites opératoires en raison de l'épanchement sanguin intrapéritonéal créé par la déchirure de la rate. Ce même phénomène a été observé par David dans l'un de ses cas. Nous y reviendrons plus loin.

4. Dans nos deux cas, ce sont les troubles respiratoires et non les troubles cardiaques qui prédominent à la naissance. La respi-

ration ne s'est pas installée spontanément dans le cas n° I. Dans l'autre cas, après quelques respirations spontanées, il y eut une apnée de plusieurs minutes. David a fait les mêmes constatations et remarque que les bruits du cœur sont à la naissance bien frappés et vigoureux et le restent pendant un temps étonnamment long chez ces enfants anoxiques. Comme lui, on note de vigoureux battements des artères ombilicales qui saignent en jet lors de la section du cordon au début de l'exsanguino-transfusion alors que normalement elles sont exsanguines (dans les deux cas, il a fallu poser sur elles des pinces hémostatiques).

David rapproche certains de ces faits aux constatations expérimentales d'Anderson. Cet auteur a réussi à réaliser chez le lapin une maladie hémolytique grave du type anasarque fœto-placentaire. Il a remarqué chez les jeunes lapins hydropiques la constance et la prédominance de l'ascite et la gravité des troubles respiratoires à la naissance.

II. — REMARQUES BIOLOGIQUES GÉNÉRALES

La plupart des résultats biologiques sont relatés au fur et à mesure qu'ont été pratiqués les examens. Nous essayerons ici de détacher les points essentiels :

1. *L'anémie,* dans nos deux cas était importante sans être extrême (il faut tenir compte de la polyglobulie physiologique du fœtus).

En ce qui concerne l'hémoglobine, nous n'avons pas constaté la dissociation entre numération globulaire et taux d'hémoglobine signalée par David [2], dissociation qu'il explique par le grand nombre d'érythroblastes et surtout par la macrocytose importante. Cette macrocytose du sang fœtal est pratiquement physiologique et dans tous les cas de maladies hémolytiques du nouveau-né, comme dans ces cas, l'indice de cette macrocytose se retrouve dans le chiffre de l'hématocrite qui est disproportionné au nombre d'hématies. La valeur globulaire est ici normale.

2. Par contre, l'importance de l'*érythroblastose* est notable (dans le cas I, 230 pour cent éléments blancs, 88 dans le cas II). D'après David, c'est dans cette forme de la maladie que le nombre d'érythroblastes est le plus élevé.

De même, la *réticulocytose* traduit dans le sang cet effort de régénération globulaire: 315 000 réticulocytes par millimètre cube dans le premier cas, 150 000 dans le second.

Parallèlement, il existe une myélémie, elle aussi le stigmate de l'irritation médullaire de compensation au processus hémolytique (33 % des éléments blancs pour le cas I, 5 % pour le cas II).

3. La *bilirubinémie* indirecte n'est pratiquement pas élevée quand le sang est prélevé dans les minutes qui suivent la naissance (1 mg % dans le cas I, 1,5 mg % dans le cas II avant l'E.T.). Ceci est normal puisque l'on admet actuellement que ce pigment issu du catabolisme de l'hémoglobine est éliminé de la circulation fœtale par l'organisme maternel pendant la vie *in utero*. Cependant, il ne semble être éliminé que de la seule circulation et il paraît rester dans les tissus et les espaces interstitiels (et ici les œdèmes sont importants), un stock notable de ce pigment et ceci en fonction de l'intensité et de la durée de l'hémolyse *in utero*. Sinon, comment expliquer d'une part le chiffre de bilirubine de 2,3 mg % du liquide d'ascite, supérieur au taux sanguin contemporain, et d'autre part l'ascension considérable du taux sanguin à 19,3 mg % à peine trois heures après l'E.T. terminée à 0,4 mg % (Ceci confirmerait aussi le drainage des œdèmes par la thérapeutique, nous y reviendrons plus loin).

4. La *protidémie* moyenne des cas étudiés par David est d'environ 45 à 50 g pour 1 000. Dans le cas I elle est nettement plus basse à 42 g pour 1 000 tandis qu'elle est normale à 63 g pour 1 000 dans le deuxième cas. Cette discordance est fondamentale et fait intervenir des problèmes physio-pathologiques que nous reprendrons plus loin.

L'électrophorèse pratiquée dans les deux cas devient d'interprétation plus difficile : contrairement à David qui trouve une augmentation des globulines alpha 1, il semble que dans les deux cas, ce soit la fraction alpha 2 qui soit plus augmentée que dans un sérum cordonal normal.

5. Dans le cas I, on a pu pratiquer un dosage des protides et de la bilirubine ainsi qu'une électrophorèse du liquide d'ascite. La bilirubine indirecte, nous l'avons déjà dit, est à 2,3 mg %, chiffre supérieur au taux sanguin à la naissance. Ce résultat corrobore les chiffres trouvés par David (entre 2 et 6,2 mg %). Les protides du liquide d'ascite, 39,94 g/1 000, dépassent légèrement, par contre, les chiffres trouvés par cet auteur (entre 19,5 et 35 g/1 000) : la quantité de protides stockées dans le péritoine est donc dans ce cas très importante. Quant à l'électrophorèse, comme pour David, elle montre que la composition protidique est sensiblement la même que pour le sérum cordonal (sauf l'augmentation des globulines alpha 2).

III. — REMARQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES PARTICULIÈRES

En résumé, les deux cas rapportés présentent de nombreux points communs :

— Gravité des antécédents obstétricaux de la mère;

— Durée de gestation;

— Poids de naissance;

— Signes cliniques de départ : hyperpression veineuse, troubles respiratoires, œdèmes tégumentaires importants (le cas n° II a perdu près de 900 g en cinq jours) ;

— Numération des hématies semblable à la naissance.

Cependant, un certain nombre de points les différencient et parfois même les opposent, permettant d'expliquer les résultats divergents et d'envisager dans le cadre de ces cas déjà très sévères, comme le soulignait David, des formes de gravité variable. Ces divers points représentent, à l'avis de Bierme, des éléments de pronostic.

Il s'agit essentiellement :

— De l'importance de l'ascite (160 ml dans le cas I, quelques ml dans le cas II) ;

— Du poids du placenta et de son rapport au poids de l'enfant;

— De la gravité de l'hypoprotidémie et accessoirement peut-être de l'importance des stigmates de l'hémolyse :

  — Chiffre excessif de réticulocytes, d'érythroblastes et d'éléments myéloïdes;
  — La bilirubine indirecte stockée dans les épanchements et dans tout l'organisme fœtal.

Les trois premiers points ne sont peut-être que le reflet d'un même trouble physiopathologique que nous allons essayer de dégager en reprenant les différentes hypothèses de David [2].

PROBLÈMES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

LES TROUBLES « IN UTERO »

Comment a-t-on tenté jusqu'à présent d'expliquer l'évolution si spéciale de certaines maladies hémolytiques vers ce grand syndrome œdémateux ?

Le plus souvent en invoquant la défaillance cardiaque par anoxie anémique. Si l'on atteint un degré de rétention hydrique rarement réalisé chez l'adulte au cours de l'asystolie, c'est que l'accident mortel qui interrompt habituellement l'évolution chez ce dernier : l'œdème pulmonaire ne peut se produire chez le fœtus.

Ainsi, cette conception est simple, la chaîne est courte qui relie l'anémie hémolytique au syndrome œdémateux : c'est l'anoxie myocardique. Mais elle appelle des réserves. Tout d'abord comme nous l'avons remarqué l'anémie, dans ces cas, n'est pas toujours extrême, fait remarqué également par Anderson dans l'anasarque expérimental.

Il arrive de constater des anémies aussi sévères dans des formes non œdémateuses. D'autre part, la défaillance cardiaque devrait aboutir à des œdèmes généralisés sans localisation particulière. Or nous l'avons vu dans les formes les plus graves, l'ascite est de loin l'élément prépondérant.

On ne peut contester le rôle possible de l'anoxie sur le myocarde, lorsque l'anémie est très importante. D'ailleurs, l'anoxie peut jouer alors un rôle sur bien d'autres organes. Il est logique, en effet, d'admettre qu'elle augmente la perméabilité capillaire, contribuant directement à l'installation des œdèmes. On sait aussi que toute anoxie tend à créer un œdème intracellulaire.

Il ne faut pas méconnaître le rôle de la défaillance cardiaque: il est certain que lorsque ce syndrome œdémateux est installé, la défaillance guette ce cœur qui lutte contre de multiples barrages hydriques, tissulaires et séreux. Mais n'est-ce pas là une conséquence du syndrome œdémateux plutôt que sa cause ?

Une autre hypothèse a été proposée bien antérieurement par Bessis [1]. Pour cet auteur l'anasarque serait en grande partie dû à l'hypoprotidémie. En effet, celle-ci est fréquente.

Si pour David elle n'est par toujours très importante, on ne manque pas de remarquer que ce sont les cas de « gravité moyenne » qui comportent les chiffres les plus bas.

A quoi attribuer cette hypoprotidémie ? L'avis de Bierme rejoint celui de David sur ce point et pour eux, deux causes doivent être invoquées :

— Les altérations hépatiques : qui sont certaines puisque le foie apparaît aux coupes histologiques complètement bouleversé par une prolifération érythroblastique intense, avec même de nombreuses zones de nécrose;

— La fuite interne des protéines dans le liquide d'ascite où la quantité des protéines immobilisées peut être très importante.

Et cette hypoprotidémie ne doit pas être considérée comme la cause de l'ascite à l'avis de Bierme, puisqu'elle n'explique pas son importance mais au contraire comme la *conséquence* de cet épanchement séreux. Celui-ci ne peut alors être compris qu'en invoquant un mécanisme local comme l'a fort bien souligné David. Ne peut-on pas l'attribuer au barrage circulatoire entraîné par ce foie volumineux et dur ? Ceci permet d'attirer l'attention sur le rôle important de cet organe, dans le mécanisme non seulement de cet œdème local, mais peut-être de l'ensemble des troubles. Il est un des premiers à réagir à l'anémie hémolytique par une érythropoïèse compensatrice qui l'entraîne jusqu'à cette hypertrophie monstrueuse. Dans la mesure où il réussit dans cet effort de compensation, il risque d'être cause de perturbations circulatoires et peut-être métaboliques qui vont être un élément déterminant dans l'installation du grand syndrome œdémateux.

Ceci n'est encore qu'une hypothèse. Il nous faut réunir des preuves. L'anatomie pathologique ne nous en apporte-t-elle pas une première ? C'est au niveau du foie que l'on trouve certainement le maximum de lésions tissulaires microscopiques.

Si, par ailleurs, ni l'insuffisance cardiaque ni l'hypoprotidémie à elles seules ne donnent une explication satisfaisante de la monstruosité placentaire ne pourrait-on pas invoquer ces perturbations circulatoires créées par un barrage hépatique gênant la circulation de retour placentaire, créant un œdème de l'organe placentaire dont la structure histologique est peu modifiée; l'hypoprotidémie n'interviendrait ici que comme facteur aggravant. En reprenant l'analyse de notre cas gravissime et des cas

semblables de David on remarque que la plupart du temps le poids du placenta et l'importance de l'ascite vont de pair; l'hypoprotidémie (quand elle a été déterminée) est plus prononcée dans ces cas.

Ne peut-on pas aussi invoquer ce barrage hépatique pour expliquer la rupture de la rate dans notre cas I et du cas rapporté par David.

II. LES TROUBLES A LA NAISSANCE

Nous reprendrons ici les données exposées par David :

Il s'agit d'expliquer la cause directe de la mort immédiatement ou rapidement après la naissance. Lorsqu'il n'est question que du mécanisme final nous avons vu qu'il est impossible de ne pas admettre le rôle capital de la défaillance cardiaque.

Cependant, nous voudrions apporter ici une précision. Nous avons déjà souligné précédemment qu'au moment de la naissance ce sont les troubles respiratoires qui dominent le tableau clinique, beaucoup plus que les troubles cardiaques. Les difficultés respiratoires ne peuvent s'expliquer que par une anoxie centrale, d'origine anémique et surtout circulatoire. Il s'agit donc plus d'une défaillance circulatoire que d'une défaillance cardiaque. Le cœur bat et même, d'après l'auscultation, avec vigueur tout au moins pendant un certain temps; mais ses battements sont inefficaces. La circulation est entravée par la pléthore sanguine d'une part, par les barrages périphériques, hépatiques, tissulaires et séreux d'autre part. Cela explique le succès de la saignée, confirmée sur le plan expérimental par Anderson et surtout son mode d'action. Par diminution de la volémie, elle favorise la remise en marche d'une circulation moins précaire et alors suffisante pour apporter un peu d'oxygène aux centres anoxiques. D'autre part, elle permet de prévenir ou de traiter l'œdème pulmonaire qui, impossible *in utero,* peut s'installer à la naissance. Dans le même but d'obtenir une amélioration circulatoire, il faut insister aussi sur la nécessité d'évacuer d'urgence l'ascite, seul barrage périphérique que l'on puisse lever directement.

L'amélioration apportée par la saignée se paie par une aggravation de l'anémie et l'on conçoit la nécessité de la corriger au plus vite sans pour cela augmenter la défaillance circulatoire. L'utilisation de sang enrichi en globules permet d'atteindre ces buts apparemment opposés.

Ainsi, à la naissance, c'est la défaillance circulatoire plus que cardiaque qui menace l'anasarque. Lorsque on y a paré par une

saignée, c'est alors l'anémie qui est menaçante. La première E.T. doit donc suivre de très près la saignée initiale. Elle permettra à la fois de diminuer l'hypervolémie et d'augmenter le taux de l'hémoglobine.

III. LES TROUBLES SECONDAIRES

David signale que très souvent l'amélioration succédant à la réanimation initiale n'est que transitoire. Au bout de quelques heures réapparaît un tableau d'œdème pulmonaire. Simultanément la pression veineuse est à nouveau élevée. Cela conduit à penser que l'hypervolémie de la naissance, réduite par la soustraction sanguine initiale s'est reproduite. Il faut donc supposer qu'il y a eu un passage d'eau dans le secteur vasculaire à partir des œdèmes interstitiels et cellulaires. Peut-être est-il favorisé par l'hyperprotidémie relative créée par l'apport de sang normal.

Cette hypothèse de David est pleinement confirmée dans le cas I où nous remarquons d'une part que la protidémie ramenée à 60 g pour 1 000 après la première exsanguino-transfusion tombe à 46 g pour 1 000 en moins de trois heures et que, d'autre part, il y a une résorption considérable de bilirubine indirecte (19,3 mg %) dans le torrent circulatoire d'où elle avait été presque totalement éliminée (0,4 mg après l'E.T.). Dans le deuxième cas cette baisse de la protidémie est moins marquée (de 68 g pour 1 000 après E.T. à 62 g pour 1 000 seize heures après). L'enfant se retrouve en état de défaillance circulatoire et une nouvelle E.T. de décharge est nécessaire. Dans certains cas, pour David, il est nécessaire de la répéter plusieurs fois dans les premières heures, chaque E.T. amenant une amélioration de courte durée suivie d'une reprise de l'œdème pulmonaire pour les mêmes raisons.

Ainsi, dans le cas I, la deuxième E.T. avait ramené la protidémie à 60 g pour 1 000, seize heures après, elle est à 53 g pour 1 000. Cela ne peut s'expliquer que par une reconstitution répétée de la masse plasmatique à partir des œdèmes. Mais la conséquence doit en être un bouleversement des concentrations normales de tous les constituants plasmatiques qui ne sont pas encore étudiés. Au point de vue clinique tout cela se traduit par une véritable fonte des œdèmes périphériques que l'on voit parfois se modifier d'heure en heure.

Cependant, nous avons remarqué (cas II) ,ainsi que David, qu'un œdème pulmonaire secondaire pouvait persister alors que la pression veineuse était revenue à la normale. Dans ces cas, il est difficile de parler d'hypervolémie. Il s'agit d'une perturbation au niveau de la petite circulation dont nous comprenons mal le

mécanisme. L'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone, dans ce cas et dans l'observation n° 9 de David, n'est pas pour simplifier l'interprétation de ces troubles. Le résultat de ces deux cas a été une amélioration respiratoire et une disparition des signes d'œdème pulmonaire.

PROBLÈMES THÉRAPEUTIQUES

L'analyse des deux cas rapportés fait ressortir l'importance de certains renseignements thérapeutiques déjà bien précisés par David [2-3] :

1. Nécessité d'entreprendre la réanimation *le plus rapidement possible* après la naissance, quel que soit l'état apparemment désespéré de l'enfant.

2. Ne pas perdre de temps en des efforts d'oxygénation, se contenter d'assister la respiration et pratiquer au plus vite *une saignée* plus ou moins abondante selon l'importance de l'hyperpression veineuse.

3. Pratiquer l'exsanguino-transfusion avec un sang enrichi en *globules* pour corriger l'anémie existante aggravée par la saignée. Remonter la protidémie par de l'*albumine plasmatique concentrée* pour drainer les œdèmes.

4. Prévenir et traiter les menaces d'O.A.P. en répétant les exsanguino-transfusions répondant aux mêmes normes et au cours desquelles la soustraction prédomine sur l'injection et en favorisant par tous les moyens médicaux la diminution de la pléthore hydrique (association possible de diurétiques en particulier, Bierme).

CONCLUSION

Il semble que dans les deux cas rapportés nous ayons eu affaire à des cas extrêmes de cette forme sévère de la maladie hémolytique, le cas heureux étant cliniquement et biologiquement le moins grave. L'expérience de David est plus grande dans ce domaine : 8 survies sur 19 cas d'anasarque fœto-placentaire avec de bons résultats lointains. Ces survies pour lui aussi correspondent aux états les moins graves.

Le résultat est cependant heureux et permet d'affirmer que cette forme de la maladie hémolytique n'est plus hors de portée de la thérapeutique. Nous devons à cet auteur d'avoir eu le courage et même l'audace de s'attaquer à ce problème délicat et d'avoir su édicter les principes fondamentaux d'un traitement efficace.

Nous tirerons deux enseignements de la confrontation de ces différents résultats :

1° La meilleure connaissance des troubles physio-pathologiques de cet état et l'application d'une thérapeutique appropriée pourront permettre de mieux traiter les enfants atteints de maladie hémolytique sévère dont on sait que la gravité s'accroît souvent d'une grossesse à l'autre. Ainsi, il faudrait avoir présent à l'esprit qu'un enfant naissant (même avec un accouchement anticipé classique) après d'autres enfants ayant déjà présenté une maladie hémolytique habituelle pourrait tirer profit de cette technique;

2° Il nous semble opportun de modifier quelque peu la ligne de conduite à adopter en présence d'une immunisation fœto-maternelle très sévère au facteur Rhesus, quand les antécédents obstétricaux de la mère sont très chargés comme pour les deux cas qui nous ont intéressés (hydramnios important et A.F.P.). Jusqu'à maintenant l'accouchement anticipé n'était décidé qu'après huit mois révolus de gestation lorsque le fœtus est Rhesus positif (père homozygote ou dans le cas contraire après vérification du groupe fœtal *in utero* par ponction amniotique).

On estimait que si le fœtus n'atteignait pas cette date, son atteinte le mettait hors de portée de la thérapeutique habituelle. Dans ces cas très rare heureusement, mais particulièrement dramatiques, ne pourrait-on pas proposer un accouchement anticipé plus précoce, dicté par les signes cliniques (hydramnios, évaluation du poids du fœtus), de façon à faire bénéficier ces enfants irrémédiablement condamnés, d'un traitement héroïque susceptible dans certains cas de les sauver ?

Le Président du Jury :

GUILHEM P.

Le Doyen :

LAZORTHES G.

Vu et permis d'imprimer
TOULOUSE, le 10 mai 1960

Le Recteur :
Président du Conseil de l'Université

DOTTIN P.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Bessis (M.). — La maladie hémolytique du nouveau-né. Ed. Masson, 1947.

[2] David (G.). — Les anasarques fœto-placentaires par incompatibilité sanguine. Gyn. et Obst., *57*, 4, 1958, p. 362.

[3] David (G.). — Traitement des enfants nés en état d'anasarque fœto-placentaire. Communication VII[e] Congrès de la Soc. Europ. Hématologie, Londres, septembre 1959.

[4] Guilhem (P.), Pontonnier (A.), Bierme (R.), Espagno (G.), Ducos (J.). — Etude d'un cas d'anasarque fœto-placentaire par immunisation fœto-maternelle au facteur Rhesus. Comm. à la Soc. de Gyn. et Obst. de Toulouse et du Sud-Ouest (à paraître).

[5] Guilhem (P.), Pontonnier (A.), Bierme (R.), Espagno (G.), Armengau (J.). — A propos du traitement d'un cas d'anasarque fœto-placentaire par immunisation fœto-maternelle au facteur Rhesus. Comm. à la Soc. de Gyn. et Obst. de Toulouse et du Sud-Ouest (à paraître).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 11

Bref rappel clinique. 13

Les observations. 14

1° Premier cas. Exposé du cas. Anatomie pathologique 14

2° Deuxième cas. 28

Discussion des observations. 34

Remarques cliniques générales. 34

Remarques biologiques générales. 35

Remarques cliniques et biologiques particulières. 37

Problèmes physio-pathologiques. 38

Les troubles « in utero ». 38

Les troubles à la naissance. 40

Les troubles secondaires. 41

Problèmes thérapeutiques. 43

CONCLUSION. 44

BIBLIOGRAPHIE. 47